Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Wilhelm Stepp

Gefäßerweiternde Mittel bei Angina pectoris und intermittierendem Hinken

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ruth Jaenichen
aus Kattowitz

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Wilhelm Stepp

Gefäßerweiternde Mittel bei Angina pectoris und intermittierendem Hinken

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Bayerischen Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ruth Jaenichen
aus Kattowitz

München 1940
Universitäts-Buchdruckerei Dr. C. Wolf & Sohn

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. Wilhelm Stepp

Tag der mündlichen Prüfung:
25. XI. 1940

Meinen Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548306_0120

Als Ursache der Angina pectoris wird in den meisten Fällen eine anatomische Veränderung der Koronargefäße in Gestalt einer Sklerose angenommen. Bei 90 % aller an Angina pectoris erkrankten Patienten konnten autoptisch diese sklerotischen Gefäßprozesse nachgewiesen werden *(Hunter, Osler)*. Zu diesen dürften in vielen Fällen funktionelle Störungen der Kranzgefäße in Form von Spasmen hinzukommen. Für die unmittelbare Auslösung der Anfälle nimmt *v. Bergmann* eine ungenügende Sauerstoffversorgung des Herzmuskels an. Ebenso ist als Ursache des intermittierenden Hinkens eine nicht ausreichende Durchblutung anzusehen. Der Name „Dysbasia angiosclerotica" weist auf die sklerotischen Gefäßveränderungen bei dieser Krankheit hin. Es steht aber heute fest, daß die meisten der Schmerzzustände spastischer Natur sind und die Arteriosklerose dabei eine untergeordnete, oft gar keine Rolle spielt. Man findet jedenfalls, wie *Frey* mitteilt, nur selten Zeichen der Verkalkung.

Bei der Behandlung dieser beiden Krankheitszustände kommt den gefäßerweiternden Mitteln die wichtigste Rolle zu. Mit ihnen kann eine Besserung der Durchblutung der Kranzgefäße des Herzens sowie der peripheren Gefäße erzielt und eine Beseitigung der schweren subjektiven Krankheitssymptome erreicht werden. Im allgemeinen läßt sich sagen, daß diese Mittel umso günstiger wirken, je mehr spastische Gefäßverengungen die Ursache der ungenügenden Durchblutung der Gewebe sind, und daß sie umso weniger Einfluß haben können, je ausgedehntere anatomische Veränderungen die Gefäßverschlüsse bedingen.

Als Kranzgefäß dilatierende Substanzen kamen bis vor kurzem, bevor die Organpräparate Eingang in die Therapie gefunden hatten, ausschließlich die Nitrite und andere körperfremde Stoffe wie Papaverin, Luminal, Purinderivate usw. in Betracht. Für die Behandlung der Claudicatio intermittens wurden als Mittel, die die spastisch verengten Beingefäße wieder zur Erweiterung bringen, neben den Nitriten vor allem auch Eupaverin, Theominal und Euphyllin verwendet. Im folgenden sollen zunächst die bisher bei Angina pectoris und intermittierendem Hinken angewandten Substanzen, ihre Chemie und ihre Wirkungsweise, einer kurzen Betrachtung unterzogen werden.

Die „Nitrite", wie Natriumnitrit, Kaliumnitrit, Amylnitrit, Nitroglyzerin und Erythroltetranitrat wurden und werden auch noch sowohl gegen den akuten Anfall als auch prophylaktisch bei Angina pectoris gebraucht. Die Wirkung all' dieser Mittel, die von der Säurekomponente abhängig ist, während Natrium, Kalium, Amyl usw. nur formal für den Effekt mitbestimmend sind, besteht darin, daß es durch Lähmung des Vasomotorenzentrums und vor allem durch Gefäßwandlähmung zu einer Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren kommt. Elektiv Coronar-, Haut- und Gehirngefäße werden in diesem Sinne beeinflußt. Je flüchtiger und lockerer die Verbindungen sind (Amylnitrit), umso rascher tritt die Wirkung ein, verschwindet aber auch wieder schnell, während die stabileren Nitrite (Natriumnitrit, Nitroglyzerin, Erythroltetranitrat) eine zwar schwächere, aber länger anhaltende Wirkung haben. Nach Versuchen von *Kisch* kommt den Nitriten ein kollapsartiger, gefäßerweiternder Effekt in der Peripherie des Herzens zu, der die schmerzbereitende Ischämie beseitigt. Nitroglyzerin läßt den arteriellen Blutdruck absinken und rötet das Integument. Außerdem hat es nicht nur eine überlegene anfallsabkürzende, sondern auch eine anfallsverhütende Wirkung. Ein Nachteil der Nitrite ist, daß ihre Anwendung in manchen Fällen von gewissen unangenehmen Nebenerscheinungen begleitet ist (Schwindelgefühl, Blutdrucksenkung). Nach *Borgard* sind die Nitrite zur Dauerbehandlung nicht geeignet, da beobachtet worden ist, daß durch Gewöhnung die Angina pectoris-Anfälle bei fortgesetzter Nitrittherapie an Häufigkeit, Schwere und schlechter Beeinflußbarkeit zunehmen.

„Papaverin" und seine Ersatzpräparate haben ihren Angriffspunkt ebenfalls an der glatten Muskulatur, deren Tonus sie herabsetzen. *Pal* berichtet von einer Linderung schwerer anginöser Anfälle durch intravenöse Anwendung von Papaverin, allerdings war die Wirkung eine vorübergehende. Bessere und dauernde Erfolge konnte *Boehm* erzielen durch eine Kombination von Kampfer mit Papaverin. Er sah unter der Wirkung dieser Mittel nicht nur einen Rückgang der Anfälle auftreten, vielmehr konnte er bei den meisten Patienten ein vollkommenes Verschwinden heftigster Beschwerden mit Dauererfolg feststellen, und zwar auch in Fällen, bei denen Amylnitrit und Nitroglyzerin versagten. Beim intermittierenden Hinken konnte *Stepp* mit Eupaverin, intravenös gegeben, schwere angiospastische Zustände kupieren. Auch eine Kombination von Papaverin und Theophyllin leistet bisweilen Gutes in der Vorbeugung neuer Attacken.

Aus der Tatsache, daß durch Vaguslähmung eine Dilatation der

Kranzgefäße erreicht wird, ergibt sich die therapeutische Anwendung des „Atropins" für die Fälle von Angina pectoris, die auf rein angiospastischer Grundlage beruhen und bei denen keine luetischen oder arteriosklerotischen Gefäßveränderungen vorhanden sind. Allerdings hat die Applikation des Atropins einen Nachteil, da es neben der Gefäßerweiterung eine Frequenzsteigerung des Herzens herbeiführt, die eine schlechtere Sauerstoffversorgung des Herzmuskels bedingt und gerade dadurch Anlaß zu einem neuen Anfall gibt. Jedenfalls konnten *Scherf* und *Schnabel* bei der Verabreichung kleiner Atropinmengen per os, die noch keine bedeutende Frequenzsteigerung zur Folge hatten, gute Resultate erzielen.

Neben seiner Bedeutung als Hypnotikum, Sedativum und Antiepileptikum hat „Luminal" (Phenylaethylbarbitursäure) auch spasmolytische Wirkung, die dieses Mittel in neuerer Zeit auch bei spastischen Zuständen der Gefäße, der glatten und willkürlichen Muskulatur indiziert erscheinen ließ. In diesem Sinne hat die Luminalbehandlung bemerkenswerte Erfolge bei der Angina pectoris gezeigt. Therapeutischen Effekt hat bereits 0,01 g Luminal (= $^1/_{10}$ der schlafmachenden Dosis von 0,1 g). Für die antispastische Luminalbehandlung stehen uns Luminaletten (0,015 g) zur Verfügung, bei denen durch die Herabsetzung der Dosis die hypnotische Wirkung des Luminals zurückgedrängt ist.

„Theominal" ist eine Kombination von Luminal und Theobromin. Die Gesamtwirkung dieses Präparates ergibt sich aus der Summierung des gefäßregulierenden Theobromineffektes und des krampflösenden Luminaleffektes. Klinische Erfahrungen zeigten, daß auch bei Angina pectoris längere Zeit hindurch gegebene Theominaldosen infolge Erweiterung der verengten Koronargefäße eine verbesserte Durchblutung des Herzens und damit Linderung des qualvollen Zustandes erreichten. Ebenso wird bei intermittierenden Hinken, das auf einer Kontraktion der Beingefäße beruht, der Gefäßspasmus aufgehoben und damit die Ernährung des entsprechenden Beines verbessert und das schmerzhafte Schwächegefühl nachhaltig beseitigt. *Wiechmann* berichtet, daß bei im Sklerosealter stehenden Patienten, die an stenokardischen Anfällen litten, die Zahl der Attacken durch Anwendung von Theominal vermindert und das Wohlbefinden der Kranken wiederhergestellt wurde. *Barthelmes, Szegö* und *Krčma* bestätigten dessen Erfahrungen. Bei der Verwendung des Theominals ist allerdings in vielen Fällen eine Müdigkeit verursachende Nebenwirkung beobachtet worden. Das „Jocapral", das Prominal, ferner Theobromin und Jod als Jodcalciumtriaethanol enthält, soll diese Nebenerscheinungen vermeiden. Dieses

Präparat vereinigt somit in sich die Wirkung mehrerer Komponenten, von denen dem Theobromin eine Erweiterung der Kranzgefäße, dem Prominal ein beruhigender und Gefäßspasmen beseitigender Effekt zukommt, während Jod vielleicht auf arteriosklerotische Erscheinungen günstig einwirkt.

Die Wirkungen der „Purinderivate" erstrecken sich auf das Zentralnervensystem, die quergestreiften Muskeln und die Gefäße. So wirken z. B. kleine Dosen „Coffein" auf das Zentralnervensystem erregend. Das Kontraktionsvermögen und die Leistungsfähigkeit der quergestreiften Muskeln nehmen zu. Die absolute Kraft des Herzens ebenso wie die der Skelettmuskeln wird gesteigert. Die Gefäße werden in doppelter und entgegengesetzter Weise beeinflußt, indem Erregung des Gefäßnervenzentrums zur Verengerung, namentlich im Splanchnicusgebiet, führt, während periphere Einwirkung auf die Gefäßwände Erweiterung namentlich der Arterien der Nieren, des Gehirns und des Herzens hervorbringt. Besonders wertvoll ist die Erweiterung der Coronararterien, weil die Ernährung und die Arbeit des Herzens dadurch befördert wird. Das „Theobromin", einen weiteren Purinabkömmling, hielt *Askanazy* sogar für eine der segensreichsten therapeutischen Errungenschaften der letzten Jahrzehnte für die Behandlung der Angina pectoris. Theobromin unterscheidet sich vom Coffein insofern, als die Wirkung auf das Zentralnervensystem ganz oder fast ganz aufgehoben ist, während die Herzwirkung in gleicher Weise vorhanden ist, Gefäßspasmen aber besser durch Theobromin als durch Coffein beeinflußt werden. Bei Angina pectoris bringen mäßige durch längere Zeit gegebene Dosen oft gute Linderung. Das „Euphyllin", ein Theophyllindiaminester, wird am meisten in der Therapie verwandt. Bei seiner langsamen intravenösen Injektion sind jedoch die auf die blutdrucksenkende Äthylendiaminkomponente zurückzuführenden, oft unangenehmen Nebenwirkungen nicht ganz ausschaltbar. Daher empfahl *Luermann* an seiner Stelle das diese Störungen vermeidende „Deriphyllin". Auch für die Behandlung der Claudicatio intermittens sind kleine Euphyllin- bzw. Deriphyllindosen geeignet.

Heute sind die für die Behandlung der Angina pectoris und das intermittierende Hinken angeführten Medikamente teilweise weitgehend durch die Organpräparate verdrängt worden. Als wirksame Substanz dieser Organextrakte sind die sogenannten Kreislauf- oder Gewebshormone anzusehen, worunter man in erster Linie das Histamin, Acetylcholin und die Adenosinphosphorsäure versteht. Allerdinngs dürften bei den Organpräparaten nur Derivate oder Verwandte dieser Stoffe wirksam sein. Um sich ein Bild über die Be-

deutung der körpereigenen Substanzen machen zu können, soll vor Besprechung der Organpräparate, etwas ausführlicher auf die Entstehung und Wirkung dieser drei Stoffe im Organismus eingegangen werden.

„Histamin" ist ein Abkömmling des Imidazols, es ist eines der vielen Produkte, die bei der Autolyse oder Fäulnis des Eiweißes durch Dekarboxylierung der Iminosäure Histidin entstehen. Die vielseitige Einwirkung des Histamins auf Kreislauf, Gefäße und glattmuskuläre Organe ist schon seit langem bekannt. Was die hier interessierende Gefäßwirkung des Histamin betrifft, so konnten bei den von verschiedenen Autoren gemachten Experimenten als Folge der Histamineinwirkung eine Erweiterung der Kapillaren an Mensch und Tier festgestellt werden, besonders eine Beeinflussung im Sinne einer Dilatation wurde durch Versuche an Hund und Katze beobachtet. Über die Entstehung und Bedeutung des Histamins im Körper besteht noch keine völlige Klarheit. *Ebbecke* hält es für wahrscheinlich, daß das Histamin im Zellstoffwechsel als Zwischenprodukt des Eiweißabbaues bei unvollständiger Verbrennung auftritt und stellt sich eine chemische Selbstregulierung des Gewebes vor, indem bei einer dem Bedarf nicht entsprechenden Blutzufuhr ein sonst die Kapillaren tonisierender Stoff verbraucht wird, oder indem hierbei neue, die Kapillaren erweiternde Stoffe als unvollkommene Abbauprodukte im Gewebe entstehen. *Lewis* glaubt Anhaltspunkte dafür zu haben, daß das Histamin langsam und stetig aus den Gewebszellen, in denen es vorgebildet ist, frei wird und normalerweise die Zirkulation der Kapillaren reguliert. Über die Angriffspunkte des Histamin weiß *Dale* und seine Schule folgendes zu berichten: Da Histamin auf alle vegitativen Organe teils erregend, teils lähmend wirkt, läge die Folgerung nahe, daß es auch auf die diese Organe versorgenden Nerven oder ihre Endigungen oder auf die Blutgefäße einen Einfluß hat. Aus der Tatsache, daß Histamin sowohl den sympathischen als auch den parasympathischen Tonus lähmen und erregen kann, läßt sich schließen, daß das Histamin mehr auf die Zelle selbst als auf die sympathischen oder die parasympathischen Nervenendigungen wirkt. Ein bedeutendes Jnteresse hat das Histamin erlangt, seit es gelungen ist im Organismus und in frischen Organextrakten eine histaminähnliche Substanz nachzuweisen. *Code* und *Macdonald* berichten von dem Vorkommen einer histaminähnlichen Substanz im Blute. Dieser Stoff wird unter bestimmten Umständen, wie Hämolyse oder Verklumpung, frei. *Haworth* und *Macdonald* fanden im Blut bei 103 gesunden Studenten einen durchschnittlichen Gehalt von 0,04 γ pro ccm. Dieselben

Autoren sahen bei sorgfältiger Schonung des Blutes, daß nur 10—20 % des Histaminäquivalentes in den Erythrocyten enthalten ist, dagegen 70—100 % aus der weißen Zellschicht nach Zentrifugieren gewonnen wird, auch die Blutplättchen sind frei davon, ebenso Lymphocyten und Monocyten. An der Gesamtwirkung der Organextrakte hat das Histamin oder ein histaminähnlicher Stoff, dessen gefäßerweiternder Effekt eindeutig nachgewiesen ist, sicherlich einen großen Anteil.

„Acetylcholin" findet sich in allen tierischen Geweben, wie auch in Pflanzen in erheblicher Menge. *Dale* hat gezeigt, daß Acetylcholin dieselben Wirkungen wie Reizung der parasympathischen (= cholinergischen) Nervenfasern ausübt, was im Lichte neuerer Erfahrungen eine einfache Erklärung gefunden hat, indem Reize dieser Fasern eben durch Vermittlung von freiwerdendem Acetylcholin wirksam werden. Schon in sehr kleinen Mengen ruft es eine Gefäßerweiterung hervor. *O. Loewi* hat durch seine Entdeckung der humoralen Nervenübertragung dem Acetylcholin diese Bedeutung eines parasympathischen Übertragungsstoffs gesichert. Daß die Gefäßerweiterung ein parasympathischer Effekt ist, hat *Gasser* bewiesen, indem er die Gefäßdilatation durch Acetylcholin sehr leicht durch kleine Atropindosen aufgehoben hat. Dieser Erweiterungsstoff läßt sich im Gefäßinhalt nur während des Erweiterungseffektes feststellen; in der Gefäßwand ist er auch während des normalen Gefäßtonus vorhanden, seine Konzentration steigt aber im Erweiterungseffekt. Acetylcholin ist ein Gewebshormon, das als solches nur eine Nahwirkung besitzt, d. h. es wirkt nur am Bildungsort selbst und wird auch an diesem durch ein Ferment wieder zerstört. Da die Zerstörungsfähigkeit des menschlichen Blutes und der Gewebssäfte für Acetylcholin sehr groß ist, ist es zu erklären, daß seine therapeutische Verwendung nur eine beschränkte sein kann.

Bei den meisten Organpräparaten beruht ihre Wirkung auf der Anwesenheit von „Adenosinphosphorsäure". *Zipf* gelang die Reindarstellung dieser Substanz aus dem Blut durch Enteiweißung mit Trichloressigsäure. Außer im Blut und im Serum konnte er die Adenylsäure in allen darauf untersuchten Organen finden (quergestreifte Muskeln, Herzmuskel, Niere, Gehirn, Lunge und Pancreas). Für die Entstehung der Adenosinphosphorsäure im Organismus nimmt er die fermentative Spaltung von nukleotidhaltigem Kern- und Zellmaterial, worunter auch die Blutplättchen gehören, an. So sind schon normalerweise die Bedingungen zur Entstehung der Adenosinphosphorsäure beim Mauserungsprozeß, durch den Zellzerfall im Körper, gegeben. Eine wesentliche physiologische Be-

deutung wurde der Adenosinphosphorsäure bei den chemischen Umsetzungen bei Muskelarbeit zuerkannt. Nach den neuesten Angaben von *Meyerhof* und *Lohmann*, *Parnas* und *Ostern*, sowie *Needham* kommt der Adenosinphosphorsäure beim intermediären Abbau der Kohlehydrate folgende Rolle zu: Adenosinphosphorsäure ist das Koferment der anaeroben Glykolyse. Ihre Wirkung beruht darauf, daß sie als Akzeptor von Phosphorsäureresten aus der Brenztraubensäure, welche ein obligates Intermediärprodukt des Kohlehydratabbaus ist, fungiert. Die gebildete Adenosintriphosphorsäure überträgt dann ihre labilen Phosphorsäurereste auf Glykogen bzw. Glukose, wodurch der für den anaeroben Abbau von Kohlehydraten charakteristische Kreislauf des Phosphats geschlossen wird. Was die Wirkung der Adenosinphosphorsäure betrifft, so ist eine Erweiterung der Arteriolen insbesondere der Koronargefäße und ein damit einhergehender blutdrucksenkender Effekt beobachtet worden. So läßt sich die sogenannte Arbeitshyperämie des Muskels durch die Einwirkung der im erhöhten Maße bei der Muskeltätigkeit gebildeten Adenosinphosphorsäure auf die Muskelgefäße erklären.

Gerade in den letzten Jahren wurde durch die mit Adenosinphosphorsäure gemachten Erfahrungen das Interesse auf die Beeinflussung des Kreislaufs durch verschiedene Warmblüterextrakte hingelenkt. Man versprach sich von diesen Präparaten in therapeutischer Hinsicht große Erfolge, besonders deshalb, da es sich um körpereigene oder physiologische Stoffe handelt. Solche Organpräparate sind unter den verschiedensten Namen im Handel, wie Lacarnol, Myoston, MAP aus Muskeln, Eutonon aus Leber und Padutin aus dem Pancreas. Allerdings hat man zunächst diese Mittel überschätzt, was aus den anfänglichen Mißerfolgen in der Klinik hervorgeht. Für die Behandlung der Angina pectoris hat sich vor allem Lacarnol und MAP bewährt, für die Therapie des intermittierenden Hinkens spielt besonders das Acetylcholin und das Padutin eine hervorragende Rolle, während Mittel wie Eutonon und Myoston für beide Krankheitsbilder geeignet erscheinen. Im folgenden soll erläutert werden, warum gerade diese Präparate für die beiden Krankheiten in Frage kommen und welche Erfahrungen in der Klinik mit diesen Mitteln bisher gemacht wurden.

Das „Lacarnol" ist ein aus Skelettmuskel bereiteter Extrakt und enthält als wirksame Substanz das Adenosin (125 mg%). Seine Wirkung ist eine elektiv kranzgefäßerweiternde. Dies geht aus vielen Experimenten verschiedener Autoren hervor: Der gefäßerweiternde Effekt des Lacarnols, der eine Folge des Adenosingehaltes ist, wurde von *Bennet* und *Drury* am Froschgefäßpräparat

gezeigt. Noch sehr hohe Verdünnungen, wie 0,01 mg Adenosin, vermochten bei dem von Adrenalin durchflossenen Gefäßpräparat die Durchströmung bis auf das Fünffache zu erhöhen. Waren die Kranzgefäße durch Vasopressin verengt worden, so trat durch Adenosin eine starke Dilatation ein *(Drury* und *Szent-Györgyi)*. Dieses Ergebnis einer Zunahme der Kranzgefäßdurchblutung wurde auch mit Hilfe der *Rein*'schen Stromuhr bestätigt. Selbstverständlich können bei hauptsächlich durch Sklerose bedingter Verengung der Koronargefäße durch Adenosin nur alle noch nicht sklerosierten Gefäßabschnitte der Herzmuskulatur erweitert werden. Nach *Fujii* nimmt die Strömunng in den Kranzgefäßen durch Lacarnol bis zu 100 % zu, bei seinen Versuchen war die Wirkung deutlich und lang dauernd.

Die klinischen Erfolge mit Lacarnol für die Behandlung der Angina pectoris zeigten am Anfang nicht sehr gute Resultate. Was eine Erklärung darin findet, daß die ersten Auszüge durch Beimengungen anderer kreislaufwirksamen Stoffe eine den Erwartungen teilweise entgegengesetzte Wirkung hatten und daß sie auch nur von geringer Haltbarkeit waren. *Stepp* behandelte neun Patienten mit ausgesprochenen Angina pectoris-Anfällen. Er sah aber darauf mit einer Ausnahme niemals eine durchschlagende günstige Wendung. Bemerkenswert war dabei, daß die anginösen Beschwerden im Gegensatz zu Lacarnol durch Nitroglyzerin prompt zum Schwinden zu bringen waren. *Edens* und *van den Velden* konnten sich auch nicht von günstigen Beeinflussungen durch Lacarnol überzeugen. Auch *Martini* spricht dem Lacarnol auf Grund seiner Untersuchungen jeden therapeutischen Nutzen ab. So kam auch der Kongreß für innere Medizin 1931 nur zu einer zurückhaltenden Beurteilung des Lacarnols und anderer Organextrakte, wenn auch ihre therapeutische Bedeutung im Prinzip anerkannt wurde. Heute ist Lacarnol von anderen kreislaufwirksamen Stoffen in hohem Maße befreit, dadurch dürfte die allein gewünschte Gefäßwirkung besser zur Geltung kommen. So erklären sich die in letzter Zeit erzielten weit besseren Resultate, in welchen die kontinuierliche Wirkungssteigerung des Lacarnols deutlich zum Ausdruck kommt. Nach neueren klinischen Mitteilungen spricht nur noch ein geringer Teil der Angina pectoris-Fälle nicht auf Lacarnol an. Das dürften die organisch bedingten Fälle sein; bei spastisch bedingter Angina pectoris wurden ständig gleichmäßigere Ergebnisse erzielt, auch bei schwersten Fällen ließ sich häufig noch Schmerzfreiheit erreichen (*Hubert, Schultz, Buchholz, Sommer* usw.).

„MAP" (Muskeladenosinphosphorsäure 100 mg %) wurde aus

Skelettmuskel herauskristallisiert und zur parenteralen Anwendung bei Angina pectoris in den Handel gebracht. Wie aus der Einleitung zu ersehen ist, nimmt die Adenosinphosphorsäure eine zentrale Stellung in den chemischen Vorgängen ein, welche die Energie für Herz- und Gefäßmuskel bereitstellen. Der normale Herz- und Gefäßmuskel hat einen konstanten Gehalt an MAP, die bei Ermüdunng oder Schädigung des Muskels durch Desaminierung zu Inosinsäure weitgehend inaktiviert wird. Durch Zuführung von MAP werden die Ermüdungserscheinungen des Muskels behoben und seine Leistungsfähigkeit erheblich gesteigert. Pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß die Koronardurchblutung von Säugetieren durch Zusatz von MAP mächtig gefördert wird. Elektrokardiographische Kontrollen zeigten, daß MAP eine Regularisierung und Verstärkung der Herzaktion herbeiführt. Bei der Untersuchung dieses Präparates in der v. Bergmannschen Klinik fanden *Dietrich* und *Schwiegk* mit Hilfe der *Rein*'schen Stromuhr eine wesentliche und langanhaltende Steigerung der Koronardurchblutung. *v. Bergmann* hebt mit Nachdruck hervor, daß die Verabfolgung von MAP alle bisherigen therapeutischen Maßnahmen der Angina pectoris bei weitem übertrifft. Er hat damit so gute Erfahrungen gemacht, daß ihm für die Behandlung der Angina pectoris die intramuskuläre Injektion der MAP zur wichtigsten Medikation geworden ist.

„Acetylcholin" wird bei intermittierenden Hinken angewendet. Seinem schnellen Abbau im Organismus wurde durch gleichzeitige Gabe von Prostigmin entgegengewirkt, da dieses bekanntlich durch Hemmung der Esterverseifung die Wirkungsdauer der Acetylcholinwirkung verlängert. Gute Wirkungen konnten auch durch direkte intraarterielle Injektionen ziemlich großer Mengen (0,1 bis 0,2 g) Acetylcholin erzielt werden. *Abderhalden* konnte eine den Acetylcholineffekt steigernde Wirkung des Vitamins B_1 nachweisen, daher wurde Acetylcholin in Verbindung mit Vitamin B_1 als Beta-Cholin in den Handel gebracht. Ebenso wird von gleich guten oder sogar noch besseren Effekten bei einigen neuen synthetischen Estern, wie Acetyl-β-methylcholin und Carbaminoylcholin, die ziemlich haltbar sein sollen, berichtet. Auch Acetylcholin Suppositorien sind als brauchbare Dauermedikation bei intermittierendem Hinken angegeben worden.

Vor ungefähr elf Jahren wurde von *Frey* und *Kraut* das Kallikrein — „Padutin" genannt — entdeckt. Es wurde zunächst nur im Harn, dann auch im Blut aufgefunden. Dabei stieß man auf die merkwürdige Tatsache, daß im Blute sich ein Stoff befindet,

der das Padutin inaktiviert. So kommt normalerweise im Blut kein aktives Padutin vor, erst durch Ansäuern oder Alkalisieren wird es aus seiner reversiblen Verbindung mit dem Aktivator freigesetzt und dadurch aktiv. Beim normalen p_H des Blutes bestehen optimale Bindungsbedingungen zwischen Padutin und Inaktivator. Bei jeglichem Verschieben der p_H-Reaktion wird mehr aktives Padutin frei. In einer abgeschnürten Extremität z. B. fand *Frey,* daß durch eine geringe Verschiebung der aktuellen Reaktion nach der sauren Seite hin soviel Padutin freigemacht wurde, daß nach Wiedereröffnung des Blutstromes die typische gefäßerweiternde Wirkung des Padutin auftrat. Außer diesem Inaktivator im Blute wurden noch andere Inaktivatoren in Lymph- und Ohrspeicheldrüsen von Rindern aufgefunden. Aus den Untersuchungen geht hervor, daß dem Padutin im Organismus eine wichtige Rolle im physiologischen Geschehen zukommt. Beim Durchforschen sämtlicher Organe wurde nun das Padutin in der Bauchspeicheldrüse in so großen Mengen gefunden, daß diese als die Quelle dieses Stoffes angesehen wurde; außerdem enthielten auch noch die Speicheldrüsen und regelmäßig der Mundspeichel das Padutin. Der Weg des Padutin ist folgender: Aus den Bildungsorten wird es teils in den Verdauungstrakt, teils in die Blutbahn ausgeschüttet; bei Bedarf an gefäßerweiternder, körpereigener Substanz wird es aus der inaktiven Verbindung aus dem Blute wieder freigesetzt; ein bestimmter Anteil des Padutin wird im Harn in aktiver Form ausgeschieden.

Über die Wirkung des Padutins, und zwar über die hier interessierende periphere Gefäßwirkung sind von *Werle* und *Multhaupt* sehr aufschlußreiche Beobachtungen durch Messung der Hauttemperatur an den Fingerspitzen nach intramuskulärer Injektion von Padutin gemacht worden. Bei geeigneter niedriger Ausgangstemperatur der Haut konnte ein deutlicher Temperaturanstieg bis zu zehn Grad festgestellt werden. Das ist ein klarer Beweis dafür, daß eine bestimmte Padutingabe auf die peripheren Gefäße eindeutig im Sinne einer Dilatation wirkt. Bemerkenswert ist, daß bei diesen Versuchen trotz größter Padutingaben nie das Maximum von 37 Grad überschritten wurde, sodaß es sich also nicht um ein durch Padutin ausgelöstes Fieber, sondern um eine sich innerhalb physiologischer Grenzen auswirkende Gefäßerweiterung handelt. Die Gefäßwirkung des Nikotins kann durch Padutin aufgehoben oder sogar noch übertönt werden. Das Indikationsgebiet des Padutins erstreckt sich demgemäß auf die Behandlung von Durchblutungsstörungen, so auch des intermittierenden Hinkens.

Es ist noch nicht gelungen die chemische Konstitution des Padutins aufzuklären, sodaß man nicht weiß, auf welchem Stoff seine elektive Wirkung beruht. Histamin, Acetylcholin und Adenylsäure soll es nicht enthalten, es ist aber anzunehmen, daß ein der Adenylsäure verwandter Stoff die wirksame Substanz darstellt. Der therapeutische Erfolg des Padutin bei Claudicatio intermittens war, wie viele Autoren übereinstimmend berichten, in den meisten Fällen außerordentlich gut, bei einer großen Zahl recht schwerer Fälle wurden Dauererfolge erzielt. *Theisen* wandte bei seinen Patienten mit intermittierenden Hinken Padutin an und konnte damit durchwegs gute und positive Erfolge erzielen. Er sah immer bei den mit Padutin behandelten Kranken, wenn nicht eine Heilung oder wesentliche Besserung, so doch mindestens günstige Beeinflussung des weiteren Krankheits- und Heilverlaufes. *Bender* hat im Laufe von zwei Jahren 35 Fälle von Ernährungsstörungen an den Extremitäten mit Padutin behandelt. Seine Erfolge waren so günstig, daß er der Padutinbehandlung vor dem chirurgischen Eingriff am Gefäß und Nervensystem den Vorzug geben muß. Für *v. d. Velden* steht auf Grund seiner mit Padutin gemachten Erfahrungen die Tatsache fest, daß das Padutin bei gewissen anatomischen und funktionellen Veränderungen an den Gefäßen der Extremitäten Erfolge bei der parenteralen Zufuhr erzielen läßt, die auf keine andere Weise in so kurzer Zeit und in solchem Ausmaß erreicht werden können. *Ludloff* berichtet von seinem Erfolg mit Padutin an einem schwer an intermittierenden Hinken erkrankten Patienten. Durch intramuskuläre Injektionen von Padutin kam es zu einer überraschend schnellen Heilung. Er sieht in dem Padutin ein lebens- und funktionsrettendes Mittel.

Andere Organpräparate können bei Angina pectoris wie bei intermittierenden Hinken in gleicher Weise angewendet werden. So das „Eutonon". Es ist ein von *Zuelzer* hergestellter Extrakt aus der Leber, welcher frei von Salzen und Eiweiß ist. In der Literatur finden sich keine Anhaltspunkte dafür, auf welchen Substanzen die Wirkung des Eutonon beruht. Durch Tierversuche wurde von *Hochrein* und *Keller* folgende Wirkung des Eutonon festgestellt: Nach der Injektion kommt es zu einer Umformung des Strombettes, unabhängig vom Verhalten des Arteriendruckes, wobei die Gefäße der Muskulatur, des Herzens und des Gehirns besser durchblutet werden. Die Koronardurchströmung erfährt durch Eutonon eine stärkere Förderung als bei allen anderen Organextrakten. Nach Beobachtungen von *Aßmann* werden auch die peripheren Gefäße durch Eutonon erweitert. Dies bestätigt auch *Tiemann,* der feststellte,

daß die spastisch verengten peripheren Arterien auf Eutonon ebenso gut oder noch besser ansprechen als die Koronargefäße. Dementsprechend wandte er Eutonon beim intermittierenden Hinken an und zwar bei Kranken, die schon vorher mit Nitriten und hydrotherapeutischen Maßnahmen erfolglos behandelt wurden. Es stellten sich nach Eutonon-Verabreichung prompte Erfolge ein. Einige Patienten zeigten neben der subjektiven Besserung auch eine stärkere Durchblutung der Extremitäten, die an der erhöhten Wärme des erkrankten Gliedes und der Wiederkehr des peripheren Pulses nachgewiesen wurde. *Tiemanns* günstige Erfahrungen auch in der Behandlung der Angina pectoris mit Eutonon werden ebenfalls von *Zak* bestätigt. Dieser empfiehlt in hartnäckigen Fällen eine Kombination von Eutonon mit anderen gefäßerweiternden Mittel (Papaverin, Euphyllin, Nitrite). Auch *Schottmüller* hat bei besonders schweren und häufiger wiederkehrenden Anfällen von Angina pectoris mit Eutonon innerhalb zehn Minuten die Anfälle kupieren können. Er berichtet von einem sehr kritischen Patienten, der weder durch Nitroglyzerin noch durch ein anderes Mittel eine derartige Erleichterung wie durch Eutonon empfunden haben will.

Denselben Indikationsbereich wie das Eutonon hat das „Myoston". Die im Myoston enthaltene Adenosinphosphorsäure wird mittels körpereigener Fermente zur hochwirksamen Adenosin-Triphosphorsäure phosphoryliert. *Zipf* und *Giese* untersuchten die pharmakologische Wirkung des Myoston. Sie beobachteten eine Kapillarerweiterung, die zum Teil das Dreifache der normalen Weite betrug. Vor allem fiel der vermehrte Füllungszustand der Kapillaren hier besonders auf. Bei den Muskelgefäßen war die Wirkung eindeutig gefäßerweiternd. *Risché* berichtet von seinen Erfolgen mit diesem Mittel bei Angina pectoris sowie auch beim intermittierenden Hinken. Er wandte Myoston in Form von Injektionen an, weil diese sicherer und schneller zu einem therapeutischen Effekt führt. Die Anfälle wurden nach kurzer Behandlung seltener und leichter. Bei genügend langer Behandlung blieben diese vollkommen aus. Jedenfalls sind die Beobachtungen von *Fahrenkamp, Schneider* und *Marcusson* nach dieser Richtung günstig. Nach *Fahrenkamp* tritt bei Aussetzen der Muskelextrakte eine beschwerdefreie Latenzzeit ein, die um so größer ist, je länger die Muskelextrakte verabfolgt wurden. *Korach* erzielte mit Myoston, bei der Behandlung der anginösen Anfälle und der Anfallsbereitschaft der Angina pectoris und des intermittierenden Hinkens, fast durchweg günstige Resultate. Er gab das Präparat in schwersten Fällen intravenös, ging nachher zur intramuskulären Injektion und nach etwa drei Wochen zur

peroralen Verabfolgung über. Die schnellsten Erfolge sah er durch intravenöse Injektionen.

Zusammenfassung.

In früheren Zeiten wurden bei Angina pectoris und beim intermittierenden Hinken fast ausschließlich körperfremde Stoffe wie Nitrite, Papaverin, Purinderivate, Luminal, Theominal usw. angewandt. Heute wurden diese Mittel teilweise durch die Organpräparate verdrängt, deren wirksame Substanz körpereigene Stoffe und zwar die Kreislauf- oder Gewebshormone sind. Diese Gewebshormone haben nur eine Nahwirkung, d. h. sie wirken nur auf Organe, in denen sie gebildet werden. Zu ihnen gehören das Acetylcholin, das Histamin und die Adenosinphosphorsäure. Diese Stoffe wirken im allgemeinen gefäßerweiternd. Solche Organpräparate sind Lacarnol, Myoston, MAP aus Muskeln, Eutonon aus Leber und Padutin aus dem Pancreas. Für die Behandlung der Angina pectoris hat sich vor allem Lacarnol und MAP bewährt, für die Therapie des intermittierenden Hinkens Acetylcholin und Padutin. Eutonon und Myoston werden mit Erfolg bei beiden Krankheitsbildern angewandt. Es ergibt sich aus klinischen Erfahrungen, daß die Kreislaufhormone bei Beachtung ihrer Eigenart die Therapie der Herz- und Gefäßerkrankungen ergänzen und bereichern, insbesondere die bisher etwas eintönige Therapie schwerer Formen spastischer Gefäßerkrankungen.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. *Dr. Stepp* für die Überweisung des Themas und für die Übernahme des Referates, sowie Herrn *Dr. Altenburger* für die Anleitung und Beratung an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis

1. *Askanazy:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1931/473.
2. *Aßmann:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1932/1384.
3. *Bender:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1933/551.
4. *Bender:* Klin. Wochenschr. Jahrg. 1933/647.
5. *v. Bergmann:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1934/1382.
6. *Bauke:* Fortschr. der Ther. Jahrg. 1935/298.
7. *Boehm:* Med. Wochenschr. Jg. 1931/106.
8. *Borgard:* Ther. der Gegenwart. Bd. 75/429.
9. *Code* und *Macdonald:* Lancet 1932/730.
10. *Dietrich* und *Schwiegk:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1934, Nr. 26.
11. *Feldberg* und *Schilf:* Histamin, seine Bedeutung für die Pharmakologie und Humoralphysiologie.
12. *Fleisch* und *Domenjez:* Klin. Wochenschr. Jahrg. 1940, S. 984.
13. *Gollwitzer-Meier* und *M. L. Otte:* Arch. für exp. Path. und Pharmak. Jahrg. 1933, Bd. 171.
14. *Herbrand:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1937/1841.
15. *Hochrein* und *Keller:* Arch. für exp. Path. und Pharm. Jahrg. 1931, Bd. 159/438.
16. *Hubert:* Fortschr. der Therapie. Jahrg. 1935/90.
17. *Kisch:* Med. Klinik. Jahrg. 35/36, S. 1133.
18. *Köbcke:* Deutsch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1939/1649.
19. *Korach:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1931, Nr. 12.
20. *Ludloff:* Klin. Wochenschr. Jahrg. 1937/787.
21. *Luermann:* Ther. der Gegenwart. Jahrg. 1935/111.
22. *Morawitz:* Deutsch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1935/45.
23. *Pal:* Wien. Arch. der inn. Medizin. Jahrg. 1923/153.
24. *Poczka:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1931, Nr. 18.
25. *Rischè:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1932/390.
26. *Rößler:* Wien. Klin. Wochenschr. Jahrg. 1933/302.
27. *Salomon* und *Zuelzer:* Zeitschr. für exp. Med. Jahrg. 1929/291.
28. *Salzmann:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1931/833.
29. *Schenk:* Fortschr. der Therapie. Jahrg. 1936/558.
30. *Scherf* und *Schnabel:* Klin. Wochenschr. Jahrg. 1934/1347.
31. *Schottmüller:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1931, Nr. 33.
32. *Singer:* Wien. Klin. Wochenschr. Jahrg. 1931/39.
33. *Stefan:* Ther. der Gegenwart. Jahrg. 1935/90.
34. *Stepp:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1931, Nr. 15—18.
35. *Sommer:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1935/292.
36. *Theisen:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1936/57.
37. *Tiemann:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1931/475.
38. *v. d. Velden:* Deutsche Med. Wochenschr. Jahrg. 1931/672.
39. *Werle* und *Multhaupt:* Münch. Med. Wochenschr. Jahrg. 1937/407.
40. *Zak:* Wien. Klin. Wochenschr. Jahrg. 1933/308.
41. *Zipf:* Arch. für exp. Path. und Pharm. Jahrg. 1931, Bd. 160/579.
42. *Zipf* und *Giese:* Arch. für exp. Path. und Pharm. Jahrg. 1933, Bd. 160/111.

Lebenslauf

Am 3. Mai 1913 wurde ich in Kattowitz als Tochter des Kaufmanns Richard Jaenichen und dessen Ehefrau Magdalena, geb. Prorok, geboren. Dort besuchte ich das Realgymnasium, an dem ich im Mai 1932 die Reifeprüfung bestand. Im April 1933 begann ich in Innsbruck mein Medizinstudium. Ab Winter-Semester 1933/34 bis zu meinem Staatsexamen studierte ich an der Universität in München.

Ruth Jaenichen.